

30. Yu J. [et. al.] Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. J. Science. – 2007. Vol. 318. P. 1917-1920. (in English)
31. Xiao B. [et. al.] MicroRNA cluster 302-367 enhances somatic cell reprogramming by accelerating a mesenchymal-to-epithelial transition. J Biol Chem. 2011. Vol. 13. P. 17359-17364. (in English)

УДК 616.155.194-07

© Г.А. Дудина, С.В. Семочкин, Б.А. Бакиров, 2018

Г.А. Дудина¹, С.В. Семочкин², Б.А. Бакиров³

РИСК-АДАПТИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ

¹ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» ДЗМ, г. Москва

²ФГБОУ ВО «Российский национальный медицинский исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

Миелодиспластические синдромы (МДС) – гетерогенная группа клональных гематологических опухолей, объединяемых общим происхождением из стволовой гемопоэтической клетки, которые характеризуются неэффективным кроветворением в результате избыточного апоптоза созревающих гемопоэтических клеток костного мозга. Ключевую роль в возникновении патологического клона клеток при МДС играют эпигенетические изменения. Частота встречаемости МДС в России составляет около 2,0 случая на 100000 населения и увеличивается с возрастом. Текущая классификация МДС была пересмотрена экспертами ВОЗ в 2016 году. Выбор оптимальной терапии определяется морфологическим вариантом МДС, степенью риска трансформации в острые миелоидные лейкозы (ОМЛ), возрастом и общим состоянием пациента. Леналидомид – противоопухолевый иммуномодулятор, который показал высокую клиническую активность, в том числе достижение трансфузионной независимости и цитогенетических ответов у пациентов с МДС с делецией длинного плеча хромосомы 5 (5q-). Гипометилирующий препарат азациитидин по сравнению с традиционной терапией пролонгирует общую выживаемость пациентов с МДС высокого риска. В данной статье мы комментируем новую классификацию ВОЗ, особенности оценки прогноза, механизмы действия леналидомид и гипометилирующих агентов, а также обсуждаем новые клинические данные по применению этих препаратов в лечении МДС.

Ключевые слова: миелодиспластические синдромы, IPSS-R, леналидомид, азациитидин, децитабин.

G.A. Dudina, S.V. Semochkin, B.A. Bakirov

RISK-ADAPTED THERAPY OF MYELODYSPLASTIC SYNDROMES

Myelodysplastic syndromes (MDS) are a heterogeneous and complex group of clonal hematological neoplasms arising from a hematopoietic stem cell, and characterized by ineffective hematopoiesis, resulting from increased apoptosis in the bone marrow. Epigenetic changes are reported as key mutations in the case of MDS. Its incidence in Russia is documented as 2.0 new MDS diagnoses per 100,000 people and its incidence increases with age. Current diagnostic WHO classification of MDS was revised in 2016. The choice of therapy depends on the morphological MDS subtypes, the risk of its transformation into acute myeloid leukemia, age and general condition of the patient. Lenalidomide is an antineoplastic drug with the most impressive clinical activity, including achievement of transfusion independence and cytogenetic responses in MDS patients who harbor a deletion of the long arm of chromosome 5 (5q-). The hypomethylating agent azacitidine prolongs survival among patients with higher risk MDS compared with conventional care. In this article, we review the new classification of WHO, features of estimating the prognosis, mechanisms of action of lenalidomide and hypomethylating agents, and also discuss the most recent clinical data regarding its use in patients with MDS.

Key words: myelodysplastic syndromes, IPSS-R, lenalidomide, azacitidine, decitabine.

Миелодиспластические синдромы (МДС) – гетерогенная группа клональных гематологических опухолей, объединяемых общим происхождением из стволовой гемопоэтической клетки. Помимо возникновения драйверных онкогенных мутаций ключевую роль в возникновении патологического клона также играют эпигенетические изменения, включающие гиперметилирование ДНК, деметилирование гистонов и регуляцию транскрипции [1]. МДС характеризуется неэффективным гемопоэзом, являющимся следствием избыточного апоптоза созревающих гемопоэтических клеток костного мозга. Заболевание проявляется цитопениями одной или более миелоидных линий, морфологическими признаками дисплазии этих клеток, увеличением количества бластных клеток в крови и/или кост-

ном мозге вплоть до 20%, характерными цитогенетическими молекулярно-генетическими нарушениями и риском трансформации в острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) [2].

Эпидемиология

По данным регистра SEER заболеваемость МДС в США в 2010 году составляла 3,4 новых случая на 100000 населения [3]. В Нидерландах – 2,3 и 2,8 случая на 100000 населения в 2001-2005 и 2006-2010 годах соответственно с максимальной частотой у пациентов ≥80 лет – 32,1 случая [4]. Сведения по эпидемиологии МДС в целом по России отсутствуют. В Москве в 2010 году МДС был впервые диагностирован у 201 пациента, заболеваемость составила 2,0 случая на 100000 населения. Медиана возраста – 71,5 (разброс 23,9-93,7) года. Максимальная заболеваемость за-

регистрирована среди лиц пожилого и старческого возраста –10,6 (75-79 лет) и 10,3 (80-85 лет) случая на 100000 населения соответствующего возраста [5].

Классификация

В 2016 году с учетом быстро накапливающихся данных по генетике, морфологии и прогнозу экспертами ВОЗ была пересмотрена классификация МДС [6]. В настоящее время рекомендуется выделение следующих вариантов заболевания:

МДС с однолинейной дисплазией (MDS-SLD)

МДС с мультилинейной дисплазией (MDS-MLD)

МДС с кольцевыми сидеробластами (MDS-RS):

с однолинейной дисплазией (MDS-RS-SLD)

с мультилинейной дисплазией (MDS-RS-MLD)

МДС с изолированной del(5q)

МДС с избытком бластов (MDS-EB): MDS-EB-1 и MDS-EB-2

МДС неклассифицированный (MDS-U):

с 1% бластов в крови

с однолинейной дисплазией и панцитопенией

основанный на цитогенетических находках

Рефрактерная цитопения детского возраста

Ключевым изменением классификации МДС 2016 года стала новая интерпретация тяжести и специфичности отдельных цитопений. Выделение отдельных вариантов цитопений для определения отдельных форм МДС как было ранее не имеет принципиального значения, поскольку морфологические признаки дисплазии не коррелирует с тем, в каком ростке кроветворения возникают клинически значимые цитопении. По этой причине термины «рефрактерная анемия» или «рефрактерная цитопения» были заменены определением «миелодиспластический синдром» с соответствующим уточнением, в частности МДС с однолинейной или мультилинейной дисплазией, с кольцевыми сидеробластами, с избытком бластов или делецией длинного плеча хромосомы 5. Рефрактерная анемия детского возраста без изменений перешла из предыдущей классификации.

Значительной модификации подверглись критерии диагностики миелоидных опухолей, характеризующихся расширением эритроидного ростка (>50 % всех клеток костного мозга). В настоящее время при под-

счете процентного содержания бластов при всех миелоидных опухолях проводить расчет рекомендуется на общее число всех ядродержащих клеток без исключения клеток эритроидного ряда как делалось ранее. Это исключает гипердиагностику острого эритроидного лейкоза в ущерб части очевидных случаев МДС с избытком бластов.

Выявление характерных генетических поломок является важным критерием при постановке диагноза МДС, даже в том случае, если не выполняются морфологические критерии диагностики. В таких случаях генетическая поломка должна быть обнаружена при стандартном цитогенетическом исследовании, а не при FISH-исследовании или секвенировании ДНК. Такие изменения кариотипа, как +8, -Y или del(20q) при отсутствии других критериев МДС, не являются диагностически значимыми. Несмотря на увеличение данных о прогностической значимости отдельных генетических поломок, пока только del(5q) остается единственным цитогенетическим маркером, позволяющим диагностировать отдельный подтип МДС. Диагноз МДС с del(5q) может быть установлен не только в ситуации, когда это единственная находка, но и в сочетании с еще одной любой хромосомной аберрацией за исключением моносомии 7-й хромосомы или del(7q). Стандартное цитогенетическое исследование костного мозга является обязательным при диагностике МДС.

Классификация МДС с кольцевыми сидеробластами также была пересмотрена. Следует отметить, что появление кольцевых сидеробластов часто сопряжено с мутациями гена SF3B1. Данная поломка ассоциируется с благоприятным прогнозом. Согласно новой классификации эта группа МДС включает в себя не только эритроидную дисплазию с кольцевыми сидеробластами, но и случаи мультилинейной дисплазии без избытка бластных клеток и изолированного 5q- синдрома. Непосредственно количество сидеробластов при МДС с кольцевыми сидеробластами не является прогностически значимым. Диагноз МДС с КС может быть установлен при обнаружении мутации SF3B1, даже если количество кольцевых сидеробластов <5%, в то время как при отсутствии данной мутации диагноз устанавливается в том случае, если КС >15%.

Выбор оптимальной терапии

Выбор оптимальной терапии определяется морфологическим вариантом МДС, степенью риска трансформации в ОМЛ, возрастом и общим состоянием пациента. Наиболее продвинутому прогностическим инструментом

при МДС является пересмотренная Международная прогностическая балльная система (IPSS-R, 2012), предусматривающая разделение пациентов на 5 групп риска [7]. Во внимание принимаются процент бластных клеток в костном мозге (<2%, 2,0-4,9%, 5,0-9,9% и >10%), вариант цитогенетических аберраций (5 прогностических категорий), глубина и число периферических цитопений. Для практических целей удобен онлайн калькулятор MDSFoundation, содержащий всю справочную информацию [8].

Терапия МДС низкого риска

Применительно к МДС низкого риска (очень низкий, низкий и промежуточный риск по IPSS-R) одной из опций лечения рефрактерных анемий является назначение препаратов эритропоэтина (дарбэпоэтин альфа, эпоэтин альфа). Частота ответа на эритропоэтины при МДС составляет около 20%. Предикторами ответа являются уровень эндогенного эритропоэтина ≤ 500 мЕ/мл и отсутствие высокой гемотрансфузионной зависимости [9]. Иммуносупрессивная терапия антитимоцитарным глобулином (АТГ) и циклоспорином А может быть эффективной опцией для пациентов моложе 60 лет с высоким уровнем эндогенного эритропоэтина (> 500 мЕ/мл), гипоклеточной морфологией костного мозга, в случае экспрессии антигена HLA-DR15 или обнаружения клона пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ). В случае МДС с del(5q) применение леналидомида является самой эффективной терапевтической опцией [10]. Заместительная терапия препаратами крови остается важным методом коррекции рефрактерных анемий, но в свою очередь является причиной перегрузки посттрансфузионным железом. Хелаторная терапия (деферазирокс) – один из ключевых элементов сопроводительной терапии пациентов, получивших большое количество трансфузий донорских эритроцитов [11].

Клинические данные по применению леналидомида

Леналидомид – препарат из группы иммуномодулирующих лекарственных средств (IMiDs), обладающий широким спектром иммунорегулирующей, противовоспалительной, противоопухолевой и антиангиогенной активностей. Механизм действия препарата при МДС объясняется прямым селективным цитостатическим эффектом на патологический клон клеток с del(5q) и стимуляцией нормальных эритроидных предшественников [11].

В исследовании MDS-004 (фаза 3) по оценке эффективности леналидомида было

включено 205 трансфузионно-зависимых пациентов (потребность ≥ 2 ед. эритроцитарной массы за 8 нед.) с МДС низкого риска с del(5q) [16]. Больных рандомизировали на группы, в которых проводили терапию леналидомидом в дозе 10 или 5 мг/сут или плацебо. Препарат давали с 1-го по 21-й день, повторяя циклы каждые 28 дней. Независимость от трансфузий была документирована в 56%, 43% и 6% случаев соответственно ($p < 0,001$ по сравнению с плацебо). Частота цитогенетических ответов напрямую зависела от дозы леналидомида: 50%, 25% и 0% ($p < 0,001$ по сравнению с плацебо). Медиана времени до трансформации (ВДТ) в ОМЛ не была достигнута ни в одной группе, а медиана ОВ не различалась. Самыми частыми нежелательными явлениями 3-4-й степеней были: нейтропения (75%, 74% и 15% случаев); тромбоцитопения (41, 33 и 1,5%) и тромбозы глубоких вен (6%, 1% и 0%). В качестве предикторов ответа на терапию были идентифицированы число тромбоцитов на момент начала терапии $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$ (HR=2,5; $p=0,0008$) и доза леналидомида 10 мг против 5 мг (HR=1,1; $p < 0,0001$). Негативное прогностическое значение имели высокая исходная потребность в гемотрансфузиях (OR=0,8; $p < 0,0001$) и наличие дополнительных хромосомных аберраций помимо del(5q) (OR=0,5; $p=0,0197$) [12].

Леналидомид одобрен для лечения МДС низкого риска с изолированной или комбинированной с другими аберрациями del(5q) в США и странах Евросоюза. Регистрация леналидомида с данными показаниями ожидается в России в 2018 году.

Терапия МДС высокого риска

МДС высокого риска (промежуточный, высокий и очень высокий риск по IPSS-R) манифестируют с мультилинейных цитопений, значительного повышения количества бластных клеток в костном мозге, неблагоприятных цитогенетических аберраций, быстрой трансформацией в ОМЛ и ограниченной ОВ [13]. Единственной терапевтической опцией, обладающей курабельным потенциалом в данной ситуации, является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) [7]. К сожалению, рецидивы МДС и смертность, связанная непосредственно с процедурой трансплантации, включая острую и хроническую реакцию трансплантат против хозяина, являются факторами, ограничивающими ее применение [14]. Пациенты старше 55-60 лет, составляющие основную популяцию больных с МДС, как правило, не рас-

считаются в качестве кандидатов для трансплантации.

При невозможности проведения алло-ТГСК стандартом является эпигенетическая терапия. Азацитидин (5-азацитидин) и децитабин (5-аза-2'-дезоксидецицитидин) относятся к классу гипометилирующих агентов или ингибиторов ДНК-метилтрансферазы (DNMT), фермента, отвечающего за метилирование вновь синтезируемой ДНК [15]. Инкорпорирование 5-азануклеотидов в ДНК приводит к разрыву её связей с DNMT и последующему протеосомному расщеплению фермента. Угнетение активности DNMT вызывает понижение степени метилирования ДНК в дочерних клетках, образующихся в результате деления исходной клетки-мишени [15].

Клинические данные по применению азацитидина

В исследование CALGB9221 был включен 191 пациент со всеми морфологическими вариантами МДС, включая промежуточный-2 и высокий риск по IPSS (46%) [16]. Рандомизация проводилась на два рукава: либо азацитидин в дозе 75 мг/м² подкожно в течение 7 дней каждые 28 дней не менее 4-х циклов (n = 99); либо лучшую сопроводительную терапию (ЛСТ) в течение 4-х месяцев (n = 92). На терапию азацитидином ответили 60% пациентов, из них полной ремиссии (ПР) достигли 7%, частичной ремиссии (ЧР) – 16% и гематологического улучшения (ГУ) – 37%. В группе ЛСТ только у 5% было документировано лишь ГУ. Прогрессирование в ОМЛ как первое неблагоприятное событие имело место в 15% случаев на азацитидине против 38% на традиционном лечении (p=0,001). Медиана времени до трансформации (ВДТ) в ОМЛ также оказалась лучше в группе азацитидина: 21 месяц против 13 месяцев (p=0,007). Поскольку по условиям протокола по истечении первых 4 месяцев пациенты из группы ЛСТ могли получать азацитидин, достоверной разницы ОВ в группах не наблюдалось.

В протокол AZA-001 было включено 358 пациентов с МДС преимущественно промежуточного-2 и высокого риска по IPSS (89%) [16]. Дизайн протокола предусматривал рандомизацию пациентов на группы, в которых назначали или терапию азацитидином в дозе 75 мг/м² подкожно в течение 7 дней каждые 28 дней (n = 179), или один из трех методов стандартного лечения (n = 179). Вариант терапии сравнения исследователь определял до процедуры рандомизации. В результате чего 105 (59%) пациентов получили ЛСТ, 49 (27%) – малые дозы цитарабина (МДЦ) и 25

(14%) – схему «7+3». Медиана количества циклов для азацитидина составила 9, для МДЦ – 4.

В группе азацитидина ПР достигли 17% пациентов и 8% в группе стандартной терапии (p=0,015), ЧР (12 и 4%; p=0,0094) и ГУ (49 и 29%; p<0,0001). Медиана ВДТ в ОМЛ также была выше при терапии азацитидином (17,8 месяца против 11,5 месяца; p<0,0001). Ключевым выводом исследования стало значимое улучшение ОВ, которое ассоциировалось с применением азацитидина: медиана ОВ 24,5 месяца против 15,0 месяца (p=0,0001); 2-летняя ОВ – 50,8% против 26,2% (p<0,0001) [34]. Наиболее частыми нежелательными явлениями 3-4-й степеней в группе азацитидина были периферические цитопении (нейтропения 91%, тромбоцитопения 85%, анемия 57%), однако не было никаких различий по сравнению с низкими дозами цитарабина (89, 96 и 77% соответственно) или схемой «7+3» (90, 95 и 58% соответственно) [17].

Клинические данные по применению децитабина

В исследование D-0007 (фаза 3) было включено 170 пациентов с МДС (промежуточный-2 и высокий риск по IPSS – 70%), которых рандомизировали получать децитабин или ЛСТ [33]. Децитабин назначался в дозе 15 мг/м² 3 раза в сутки каждые 6 недель в 1-3 дни. Полной ремиссии и ЧР достигли 9 и 8% пациентов в группе децитабина. В контроле ответов не было. Полный цитогенетический ответ зафиксирован в 35 и 10% случаев соответственно. Медиана ВДТ в ОМЛ или смерти были выше для децитабина по сравнению с ЛСТ (12,0 месяца против 6,8 месяца; p=0,03). Преимущества по медиане ОВ не было (14,0 месяца против 14,9 месяца; p=0,636).

В другое исследование 06011 (фазы) включили 233 пациента со всеми вариантами МДС (промежуточный-2 и высокий риск по IPSS – 93%), которых также рандомизировали получать децитабин или ЛСТ [18]. Согласно условиям протокола, больные получали 8 циклов терапии плюс дополнительно еще 2 цикла в случае достижения ПР. Применение децитабина сопровождалось значимым улучшением медианы выживаемости, свободной от прогрессирования (6,6 месяца против 3,0 месяца, p=0,004) и снижением риска трансформации в ОМЛ в течение первого года (22% против 33%, p=0,036). Вместе с тем не было получено улучшения ни в отношении медианы ОВ (10,1 месяца против 8,5 месяца, p=0,38), ни в отношении ВДТ в ОМЛ (8,8 месяца против 6,1 месяца, p=0,24). Наиболее частыми нежелатель-

ными явлениями 3-4-й степеней были фебрильная нейтропения (25 и 7%) и инфекционные осложнения (58 и 50%) [19].

Заключение

Несмотря на несомненный успех в терапии МДС, остается множество нерешенных проблем. Эффективность стандартной химиотерапии ограничена. Возможности реализации аллогенной ТГКС ограничены пожилым возрастом большинства пациентов и сопутствующей патологией.

Для пациентов с МДС низкого риска реализовано несколько терапевтических решений. В случае МДС с del(5q) с трансфузионнозависимой анемией оптимальным решением является назначение леналидомида. Пациентам без del(5q) для коррекции анемии могут назначаться препараты эритропоэтинового ряда (дарбэпоэтин альфа, эпоэтин альфа). Оптимальный ответ следует ожидать у пациентов с низким уровнем эндогенного эритропоэтина (≤ 500 мЕ/мл) и низкой потребностью в гемотрансфузиях. В ситуации МДС с гипоклеточной морфологией костного мозга и низким числом бластных клеток в костном мозге пациентам моложе 60 лет оправдано проведение комбинированной иммуносупрес-

сивной терапии АТГ и циклоспорином А. Пациентам с МДС низкого риска без del(5q), не ответившим на вышеперечисленные опции, а также в случае клинически значимой нейтропении и/или тромбоцитопении целесообразно назначение гипометилирующих агентов (азациитидин, децитабин).

Всем больным с МДС высокого риска моложе 65-70 лет при наличии совместимого донора следует рассматривать возможность проведения аллогенной ТГКС. Больным старше 55 лет оптимально проводить трансплантацию со сниженной интенсивностью кондиционирования. Обнадеживающим подходом является применение гипометилирующих агентов с целью циторедукции перед трансплантацией. Пациенты с МДС высокого риска, которые не подходят для трансплантации, должны получать лечение гипометилирующими агентами (азациитидин, децитабин). Азациитидин на сегодняшний день является единственным препаратом, увеличивающим ОБ по сравнению со всеми другим нетрансплантационными методами лечения. Создание новых эффективных комбинаций на основе новых препаратов представляется ближайшей перспективой совершенствования технологий лечения МДС.

Сведения об авторах статьи:

Дудина Галина Анатольевна – к.м.н., старший научный сотрудник отдела онкогематологии и вторичных иммунодефицитных заболеваний ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова. Адрес: 111024, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86. E-mail: dudina_gal@mail.ru.

Семочкин Сергей Вячеславович – д.м.н., профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии, руководитель Университетской клиники гематологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1. E-mail: s.semochkin@gmail.com.

Бакиров Булат Ахатович – д.м.н., доцент, и.о. зав. кафедрой госпитальной терапии № 2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: bakirovb@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

- Dussiau C. Mechanisms underlying the heterogeneity of myelodysplastic syndromes / C. Dussiau, M. Fontenay // Exp Hematol. - 2018. - Vol. 58. - P. 17-26.
- Zini G. Diagnostics and Prognostication of Myelodysplastic Syndromes // Ann Lab Med. - 2017. - Vol. 37(6). - P. 465-474.
- Sekeres M.A. The epidemiology of myelodysplastic syndromes // Hematol Oncol Clin North Am. - 2010. - Vol. 24(2). - P. 287-294.
- Trends in incidence, initial treatment and survival of myelodysplastic syndromes: a population-based study of 5144 patients diagnosed in the Netherlands from 2001 to 2010 / A.G. Dinmohamed. [et al.]. // Eur J Cancer. - 2014. - Vol. 50(5). - P. 1004-1012.
- Semochkin S. Clinical and epidemiological characteristics of myelodysplastic syndromes in adults / S. Semochkin, T. Tolstykh, G. Dudina, O. Fink // Georgian Med News. - 2016. - Vol. 252. - P. 108-115.
- The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia / D.A. Arber [et al.]. // Blood. - 2016. - Vol. 127(3). - P. 2391-2405.
- Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes / P.L. Greenberg [et al.]. // Blood. - 2012. - Vol. 120(12). - P.2454-2465.
- Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) for Myelodysplastic Syndromes Risk Assessment Calculator [Electronic issue] // URL: <https://www.mds-foundation.org/ipss-r-calculator/> (Application date: 20.03.2018).
- A phase 3 randomized placebo-controlled trial of darbepoetin alfa in patients with anemia and lower-risk myelodysplastic syndromes / U. Platzbecker [et al.]. // Leukemia. - 2017. - Vol. 31(9). - P.1944-1950.
- Immunosuppressive therapy for patients with myelodysplastic syndrome: a prospective randomized multicenter phase III trial comparing antithymocyte globulin plus cyclosporine with best supportive care--SAKK 33/99 / J.R. Passweg [et al.]. // J Clin Oncol. - 2011. - Vol. 29. - P. 303-309.
- CONIFER - Non-Interventional Study to Evaluate Therapy Monitoring During Deferasirox Treatment of Iron Toxicity in Myelodysplastic Syndrome Patients with Transfusional Iron Overload / H.R. Bruch [et al.]. // Oncol Res Treat. - 2016. - Vol. 39(7-8). - P. 424-431.
- Outcomes in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with isolated deletion 5q treated with lenalidomide: a subset analysis from the MDS-004 study / A. Giagounidis [et al.]. // Eur J Haematol. - 2014. - Vol. 93(5). - P. 429-438.
- Lenalidomide Stabilizes the Erythropoietin Receptor by Inhibiting the E3 Ubiquitin Ligase RNF41 / A.A. Basiorka [et al.]. // Cancer Res. - 2016. - Vol. 76(12). - P. 3531-3540.
- Individual outcome prediction for myelodysplastic syndrome (MDS) and secondary acute myeloid leukemia from MDS after allogeneic hematopoietic cell transplantation / M. Heuser [et al.]. // Ann Hematol. - 2017. - Vol. 96(8). - P.1361-1372.

15. Kuo H.K. 5-Azacytidine induced methyltransferase-DNA adducts block DNA replication in vivo / H.K. Kuo, J.D. Griffith, K.N. Kreuzer // *Cancer Res.* - 2007. - Vol. 67. - P. 8248-8254.
16. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B / L.R. Silverman [et al.]. // *J Clin Oncol.* 2002. - Vol. 20. - P. 2429-2440.
17. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study / P.F. Enaux [et al.] // *Lancet Oncol.* - 2009. - Vol. 10. - P. 223-232.
18. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study / H. Kantarjian [et al.] // *Cancer.* - 2006. - Vol. 106. - P. 1794-1803.
19. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group / M. Lübbert [et al.]. // *J Clin Oncol.* - 2011. - Vol. 29. - P. 1987-1996.

REFERENCES

1. Dussiau C., Fontenay M. Mechanisms underlying the heterogeneity of myelodysplastic syndromes. *Exp Hematol.* 2018. Vol. 58. P. 17-26. (in English)
2. Zini G. Diagnostics and Prognostication of Myelodysplastic Syndromes. *Ann Lab Med.* 2017. Vol. 37(6). P. 465-474. (in English)
3. Sekeres M.A. The epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2010. Vol. 24(2). P. 287-294. (in English)
4. Dinmohamed A.G., Visser O., van Norden Y. [et al.] Trends in incidence, initial treatment and survival of myelodysplastic syndromes: a population-based study of 5144 patients diagnosed in the Netherlands from 2001 to 2010. *Eur J Cancer.* 2014. Vol. 50(5). P. 1004-1012. (in English)
5. Semochkin S., Tolstykh T., Dudina G., Fink O. Clinical and epidemiological characteristics of myelodysplastic syndromes in adults. *Georgian Med News.* 2016. Vol. 252. P. 108-115. (in English)
6. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. [et al.] The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016. Vol. 127(3). P. 2391-2405. (in English)
7. Greenberg P.L., Tuechler H., Schanz J. [et al.] Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2012. Vol. 120(12). P.2454-2465. (in English)
8. Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) for Myelodysplastic Syndromes Risk Assessment Calculator [Electronic issue]. URL: <https://www.mds-foundation.org/ipss-r-calculator/> (Application date: 20.03.2018). (in English)
9. Platzbecker U., Symeonidis A., Oliva E.N. [et al.] A phase 3 randomized placebo-controlled trial of darbepoetin alfa in patients with anemia and lower-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia.* 2017. Vol. 31(9). P.1944-1950. (in English)
10. Passweg J.R., Giagounidis A.A., Simcock M. [et al.]. Immunosuppressive therapy for patients with myelodysplastic syndrome: a prospective randomized multicenter phase III trial comparing antithymocyte globulin plus cyclosporine with best supportive care--SAKK 33/99. *J Clin Oncol.* 2011. Vol. 29. P. 303-309. (in English)
11. Giagounidis A., Mufti G.J., Mittelman M. [et al.]. Outcomes in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with isolated deletion 5q treated with lenalidomide: a subset analysis from the MDS-004 study. *Eur J Haematol.* 2014. Vol. 93(5). P. 429-438. (in English)
12. Bruch H.R., Dencausse Y., Heßling J., et al. CONIFER - Non-Interventional Study to Evaluate Therapy Monitoring During Deferasirox Treatment of Iron Toxicity in Myelodysplastic Syndrome Patients with Transfusional Iron Overload. *Oncol Res Treat.* 2016. Vol. 39(7-8). P. 424-431. (in English)
13. Basiorka A.A., McGraw K.L., De Ceuninck L. [et al.]. Lenalidomide Stabilizes the Erythropoietin Receptor by Inhibiting the E3 Ubiquitin Ligase RNF41. *Cancer Res.* 2016. Vol. 76(12). P. 3531-3540. (in English)
14. Heuser M., Gabdoulline R., Löffeld P. [et al.]. Individual outcome prediction for myelodysplastic syndrome (MDS) and secondary acute myeloid leukemia from MDS after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Ann Hematol.* 2017. Vol. 96(8). P.1361-1372. (in English)
15. Kuo H.K., Griffith J.D., Kreuzer K.N. 5-Azacytidine induced methyltransferase-DNA adducts block DNA replication in vivo. *Cancer Res.* 2007. Vol. 67. P. 8248-8254. (in English)
16. Silverman L.R., Demakos E.P., Peterson B.L. [et al.]. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol.* 2002. Vol. 20. P. 2429-2440. (in English)
17. Fenaux P., Mufti G.J., Hellstrom-Lindberg E. [et al.]. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol.* 2009. Vol. 10. P. 223-232. (in English)
18. Kantarjian H., Issa J.P., Rosenfeld C.S. [et al.]. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. *Cancer.* 2006. Vol. 106. P. 1794-1803. (in English)
19. Lübbert M., Suci S., Baila L. et al. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group. *J Clin Oncol.* 2011. Vol. 29. P. 1987-1996. (in English)

УДК 616.5 - 078

© О.Н. Зайнуллина, З.Р. Хисматуллина, 2018

О.Н. Зайнуллина, З.Р. Хисматуллина
**ВОЗМОЖНОСТИ ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ
 ПРИ АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗАХ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа*

В представленном обзоре литературы приведены данные об инструментальных методах оценки морфофункционального состояния кожи, применяемых для диагностики аллергодерматозов. Общепринятым методом изучения морфологии кожи является биопсия. Главными недостатками гистологического метода являются инвазивность с исходом в рубец и возможные осложнения (вторичное инфицирование). Ограниченные возможности и относительная безопасность гистологиче-